Aus der chirurgischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager

Die Verweildauer verschiedener Blutersatzmittel im Kreislauf

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae der Universität Bern

vorgelegt von

Reinhold Wepf
aus Müllheim (Kt. Thurgau)

Verlag Paul Haupt Bern-Leipzig 1941

Aus der chirurgischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager

Die Verweildauer verschiedener Blutersatzmittel im Kreislauf

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Reinhold Wepf
aus Müllheim (Kt. Thurgau)

Verlag Paul Haupt Bern-Leipzig 1941

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Lenggenhager von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 9. Juli 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. H. Bluntschli

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 4

II. Ziel der Arbeit 6

III. Methodik 7

IV. Vorversuche 9
a) Bluttageskurve
b) Wasserstoßkurve
c) Aderlaßkurve

V. Kristalloide Lösungen als Blutersatz 14
Kochsalzlösung
Ringerlösung
Traubenzuckerlösung
Tutofusin
Normosal

VI. Selbsthergestelltes gelöstes Trockenserum als Blutersatz . . 20
Menschenserum
Rinderserum

VII. „Ciba"-Rinder-Trockenserum als Blutersatz 28
Altes Präparat
Neues Präparat

VIII. Atypischer Versuchsverlauf 31
a) Kaninchenversuche
b) Exsikkation
c) Andere Atypien

IX. Zusammenfassung der Versuchsresultate 35

I. Einleitung

Das physiologische und deshalb *optimale Blutersatzmittel* ist zweifellos das *gruppengleiche Frischblut.* Es ersetzt sowohl die verlorene Flüssigkeitsmenge als auch die atmende Substanz. Da aber Frischblut aus äußern Gründen in seiner Anwendbarkeit beschränkt ist, ist die Frage anderweitigen Blutersatzes stets sehr lebhaft gewesen.

F. Schörcher (Blutersatzflüssigkeiten, Zentralblatt für Chirurgie 1940, 959) weist nun darauf hin, daß die *Therapie des Blutverlustes* ihre Aufgabe niemals in der Zuführung atmungsfähigen Materials erblicken kann, indem seine Versuche an Kaninchen zeigen, daß zur Aufrechterhaltung der Atemtätigkeit 10—15 % eigenes Blut genügen, wenn die Auffüllung des Kreislaufes nach den Aderlässen mit Serum vorgenommen wird. Dagegen tritt bei einem Verlust von 30 % der Blutmenge meistens, bei 50 % stets der Tod ein, obschon noch gewaltige Atemreserven in den Erythrozyten vorhanden sind. Diese Verhältnisse beweisen deutlich, daß dem Blutersatz praktisch ausschließlich die Aufgabe der *Auffüllung des ausgebluteten Kreislaufes* zufällt, wodurch das extreme Sinken des Blutdruckes, dem jeweils die Todesursache zuzuschreiben ist, verhindert wird.

Aus den Untersuchungen Schörchers über die *Eignung verschiedener Blutersatzmittel* geht folgendes hervor:

Das souveräne Mittel ist *Frischblut.* Gleich danach folgt aber *Serum,* das beim Blutersatz die Eigenblutmenge auf 15—20 % herabzudrücken vermag, ohne daß Zeichen der Atemnot eintreten. Die Blutregeneration tritt hier am raschesten auf. Da die Aufbewahrungszeit des flüssigen Serums sich jedoch auf Wochen bis Monate beschränkt, erwähnt er die Herstellung eines *rasch löslichen Trockenserums* als wünschenswert.

Heparinblut, Zitratblut und das mittels der Glucose-Zitratlösung hergestellte und aufbewahrte Blut sind wegen ihrer sehr beschränkten Haltbarkeit (3 Wochen) nicht geeignet.

Die Blutsalzlösungen (Ringerlösung, Tutofusin) und *Traubenzuckerlösungen* genügen vollauf zum Flüssigkeitsersatz beim akuten Blutverlust, wirken aber in übergroßen Mengen giftig. Ihre Verträglichkeit reicht nur bis zu einer Verdünnung von 35 % Eigenblutgehalt, wobei auch hier noch Spättodesfälle zu beobachten sind. Ferner besitzen diese Ersatzmittel nach Schörcher nur eine *sehr kurze Verweildauer im Kreislauf,* was ich durch meine Versuche bestätigt fand.

Über den letztern Punkt gibt Kallius den Vermerk, daß reines *Serum und das Plasma* des Zitratblutes trotz kurzer Einlaufzeit nicht aus der Blutbahn verschwinden, im Gegensatz zu den *Salzlösungen* (Kochsalz-, Tyrode- und Ringerlösung), die die Tiere zu schädigen scheinen. Auch *Normosal* und *kolloide Gummilösungen,* welch letztere in größeren Mengen toxisch sind und Erythrozytenagglutination bedingen, bleiben in Bezug auf die Verweildauer in den Gefäßen weit hinter dem Serum zurück.

Ähnliches geht auch aus den Archives of Surgery, April 1940, Vol. 40, pp 710—716, hervor, wonach durch intravenöse Applikation von Plasma stark ausgeblutete Tiere gerettet werden konnten, während dies mit physiologischer Kochsalzlösung nicht möglich war.

Über die Verweildauer äußert sich K. Holubec (Zentralblatt für Chirurgie 1940, 348, Transsudat als Ersatzflüssigkeit bei der Bluttransfusion) dahin, daß infundierte kristalloide Lösungen verschiedener Zusammensetzung bald aus dem Bette des Blutkreislaufs weichen und empfiehlt als Blutersatzlösung *Ascites* mit niedrigem Agglutinationstiter, eventuell kombiniert mit Universalspenderblut, bei dem er eine wirksame und langdauernde Erhöhung des *Blutdruckes* beobachtet hat.

Aus den erwähnten Forschungen und Feststellungen der verschiedenen Autoren geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß die bisher verwendeten Blutersatzmittel noch nicht befriedigen.

Seinem oben angeführten Wunsche entsprechend hat Schörcher nun ein *lösliches Trockenserum* herausgebracht, womit er günstige *Tierresultate* erzielte (F. Schörcher, Infusion von Plasma und gelöstem Trockenserum, Zentralblatt für Chirurgie 1940. 577), dem aber ein gewisser Nachteil in seiner komplizierten Darstellungsart anhaftet.

Kiguchi (Dtsch. Z. Chir. 1938, 83) berichtet über gute Erfahrungen mit Trockenblut, bei dem hauptsächlich die *Erythrozyten* zur Verwendung kamen.

Englische Autoren wenden ein menschliches Serum an, das den großen Nachteil der erforderlichen *Gruppengleichheit* besitzt. Zur Gewinnung wäre Blutgruppe AB ideal, da sie keine Agglutinine enthält. Leider ist diese aber gerade selten.

Lenggenhager ist es jedoch gelungen, auf einfache Weise ein *leicht lösliches Trockenserum* aus Menschen- oder Rinderblut herzustellen, dem dazu noch die Eigenschaften der schadlosen *Sterilisierbarkeit durch Kochen,* der *Anaphylaxielosigkeit* * und der *langen Verweildauer* im Kreislauf innewohnen und das bereits bei 100 Patienten gute Erfolge zeitigte. Ich verweise für nähere Einzelheiten auf seine Publikation im Zentralblatt für Chirurgie, 1940, Nr. 42.

II. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Verweildauer der verschiedenen Blutersatzmittel im Kreislauf zu prüfen und insbesondere dann die bisher gebräuchlichen mit dem neuen, von Lenggenhager hergestellten Trockenserum in seinen Hauptphasen der Entstehung zu vergleichen.

---

* In einigen Fällen wurde nach 5monatiger Zwischenzeit bei Reinjektionen eine Spätanaphylaxie beobachtet.

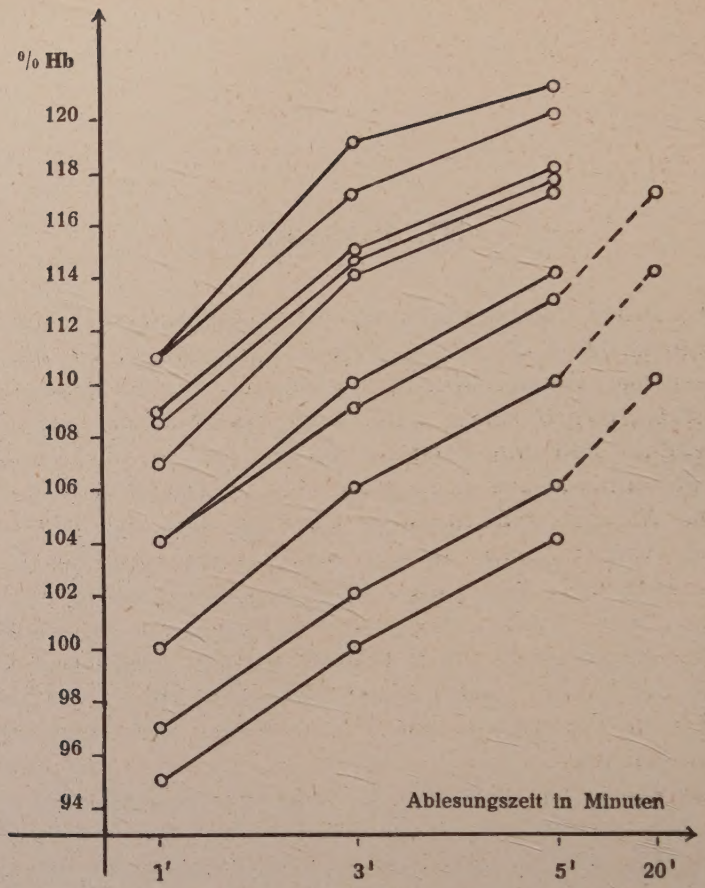
III. Methodik

Das Prinzip der Bestimmung der Verweildauer fußt auf der Überlegung, daß durch Zufügen einer *erythrozytenfreien Flüssigkeit* sich das Gesamtkörperblut *verdünnt*, was im *Sinken des Hämoglobinspiegels* zutage treten muß. Das Wiederansteigen des Hämoglobins stellt also dann ein direktes Maß für die Ausscheidung der infundierten Lösung aus dem Kreislauf dar.

Die *Hämoglobinbestimmung* habe ich nach der *Zeiß'schen Methode* vorgenommen, da man damit durch verschiedene objektive Ablesungen eine genaue Überprüfungsmöglichkeit der gefundenen Werte besitzt. Von großer Bedeutung ist hier lediglich, daß die *Ablesungszeit von 5 Minuten* peinlich eingehalten wird, was aus der *Kurve I* ohne weiteres hervorgeht. Mit einiger Übung habe ich die *Fehlergrenze* auf *1 %* *nach oben und unten* herabdrücken können.

Zur Frage der *Blutdepots* ist folgendes zu sagen: Die nach Blutverlust aus den Depots in den Kreislauf geworfenen Blutmengen sind offenbar unbedeutend; denn sie vermögen den *typischen Verlauf* der Hämoglobinkurve *nicht zu beeinflussen*, was zum Beispiel sehr schön aus der *Kurve XXII* hervorgeht. Der Gesamthämoglobingehalt wird durch kleinere zugeführte Blutmengen ohnedies äußerst wenig erhöht, wenn die *Hämoglobinamplitude* nicht sehr groß ist, worüber man sich durch *Kurve VII* überzeugen kann.

In den Versuchen dieser Arbeit sind die Blutersatzmittel teils *nach Blutverlust* zur Auffüllung des Kreislaufes, teils bei normalen Verhältnissen als *Überschuß* gegeben worden. Es hat sich gezeigt, daß bei diesen beiden Applikationsarten am Ausscheidungsmodus (Hämoglobinkurve) keinerlei Unterschiede bestehen, daß also beide zur *Erforschung der Verweildauer gleichwertig* sind.



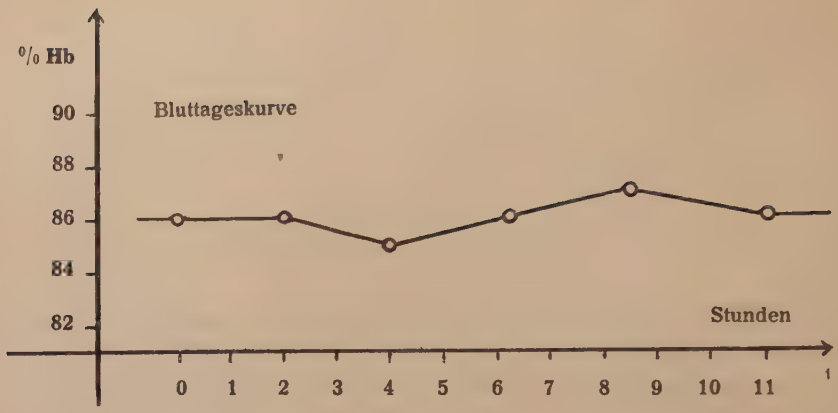
Kurve 1: Hämoglobinbestimmung nach Zeiß bei 10 verschiedenen Blutarten. Der Vergleich der verschiedenen Ablesungszeiten zeigt, daß die Nachdunkelung des hämolysierten Blutes gesetzmäßig erfolgt und zwischen der ersten und fünften Minute nach Zugabe der n/10 Salzsäure einer Hämoglobinzunahme von 9—10% entspricht. Nach der 5. Minute ist die Nachdunkelung nur noch sehr träge und hält sich in Grenzen von 4%. Der tatsächliche Hämoglobingehalt wird durch die Ablesung nach 5 Minuten bestimmt. Die Kurve lehrt, daß die Innehaltung dieser Zeit für die Genauigkeit von großer Bedeutung ist.

IV. Vorversuche

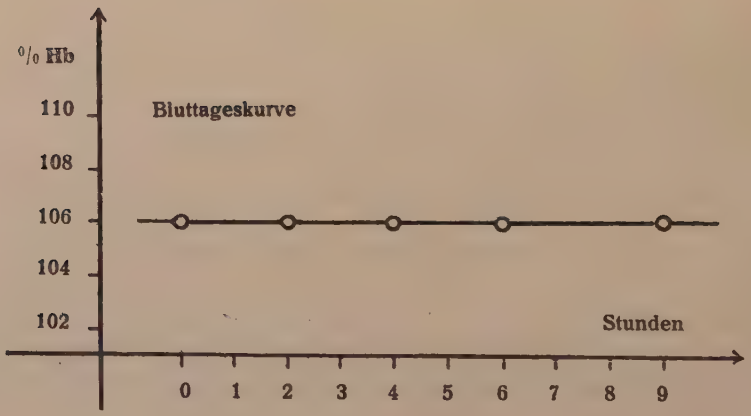
a) *Bluttageskurven:* Aus den *Kurven II und III* ist zu ersehen, daß der Hämoglobinspiegel im *Verlaufe eines Tages konstant* bleibt. Die Abweichungen von 1 % über und unter die Mittellage liegen noch innerhalb der Fehlergrenze und können nicht als charakteristische Schwankungen bewertet werden.

b) *Wasserstoßkurve:* Während, wie wir oben gesehen haben, gewöhnliche Mahlzeiten den Hämoglobinspiegel nicht zu beeinflussen vermögen, verursacht ein Wasserstoß (1 Liter Tee nüchtern) nach 1 ½ Stunden eine *merkbare Verdünnung* des Blutes, die dann parallel der Ausscheidung im Verlaufe von mehreren Stunden wieder verschwindet (Kurve IV).

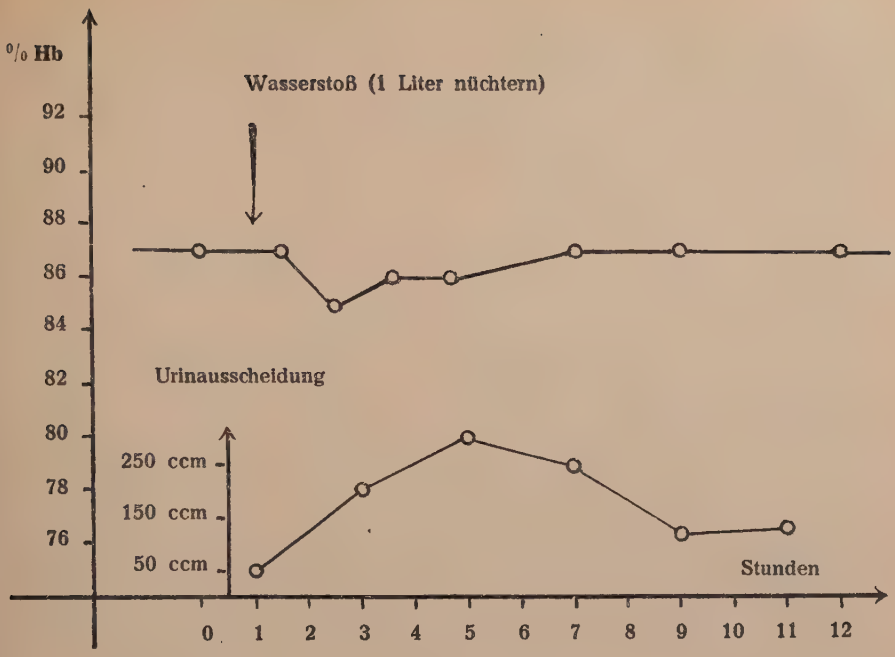
c) *Aderlaßkurve:* Die *Kurven V und VI* bringen das Verhalten des Kreislaufes bei Aderlaß von 500 ccm Blut ohne weitere Therapie zur Darstellung. Typischerweise setzt der Einstrom von *aus dem Organismus stammender Blutflüssigkeit* in das Gefäßsystem und damit der Hämoglobinsturz erst nach *3—5 Stunden ein* und hält dann, schwächer werdend, weiter an, um *am dritten Tag zu versiegen.* Von hier an spricht der langsam ansteigende Hämoglobinspiegel für den wirksam werdenden *Erythrozytenersatz.* Dieser Befund ist in enger Übereinstimmung mit gleichen Versuchen von Lenggenhager. Es ist daraus zu folgern, daß die *ersten Stunden nach akutem Blutverlust* wegen der trägen Reaktion des Organismus in Bezug auf Nachfüllung des Kreislaufs die allergefährlichsten sind, und daß der physiologische Plasmaersatz erst etwa nach einem halben Tage soweit fortgeschritten ist, um den Patienten außerhalb die Gefahrzone zu bringen. Ein Blutersatzmittel ist also nur dann wirklich lebensrettend, wenn es die Eigenschaft hat, mindestens ungefähr *8 Stunden im Kreislauf zu verweilen.*



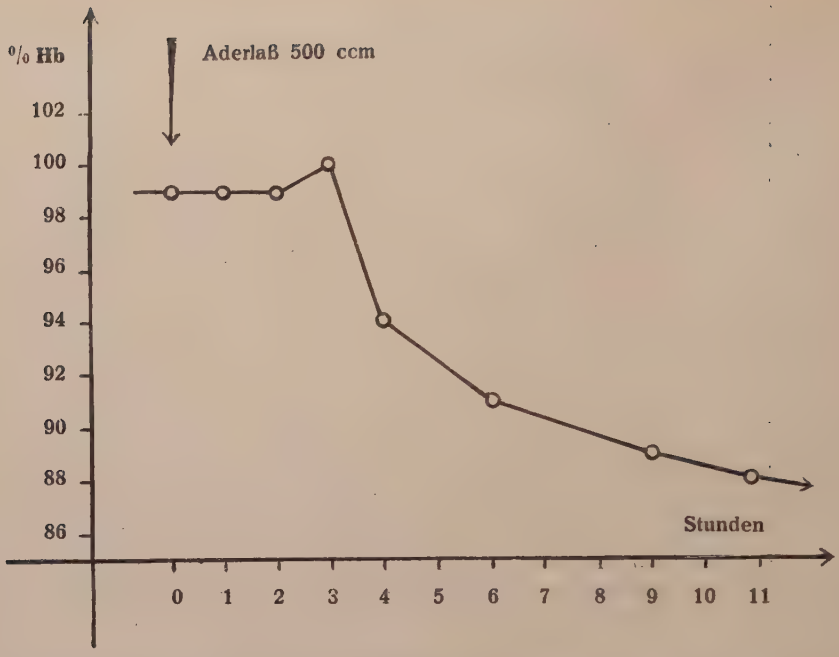
Kurve II: 9. 4. 40. M. B. 77jährige Frau. Fuß-Tb. mit Ablatio des rechten Unterschenkels. Bluttageskurve unter normalen Bedingungen. Der Hämoglobinspiegel kann als konstant betrachtet werden, da die Schwankungen von 1% innerhalb der Fehlergrenze liegen.



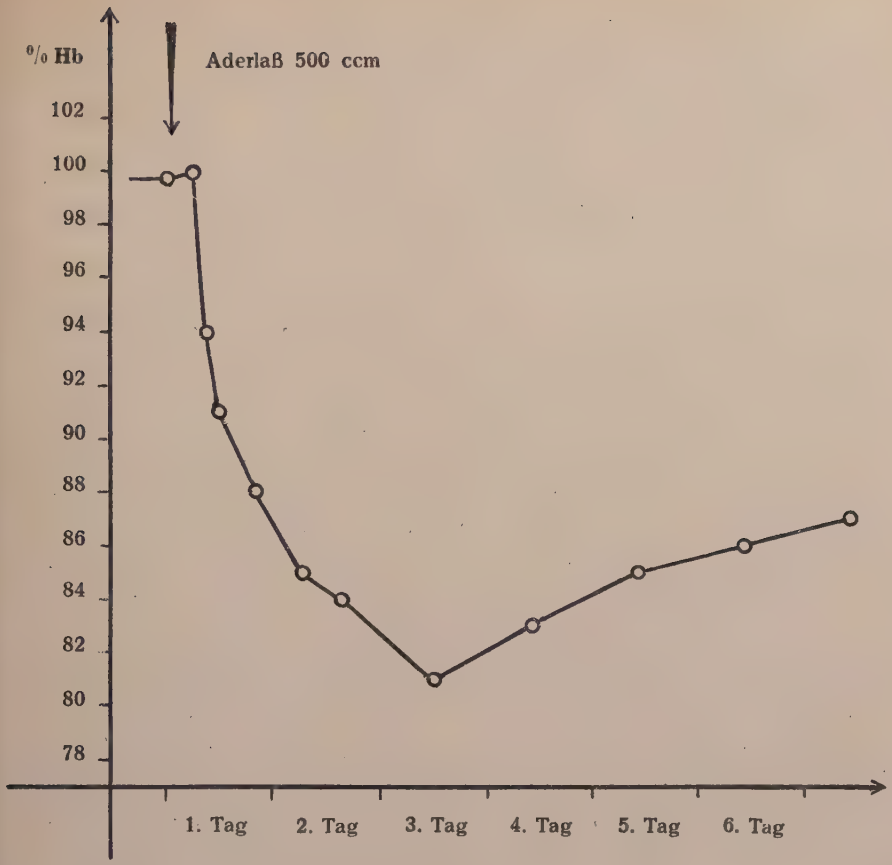
Kurve III: 26. 7. 40. Selbstversuch. Bluttageskurve unter normalen Bedingungen. Hämoglobinspiegel weist im Verlaufe eines Tages keine meßbaren Veränderungen auf.



Kurve IV: 9. 4. 40. E. W. 65jähriger Mann. Prostatahypertrophie. Wasserstoß (1 Liter Tee morgens nüchtern) zur Nierenfunktionsprüfung. Dadurch erfährt das Blut eine Verdünnung, die im Sinken des Hämoglobinspiegels um 2% zutage tritt. Parallel der zunehmenden Urinausscheidung kehrt der Hämoglobingehalt wieder zur Norm zurück.



Kurve V: 26. 7. 40. T. S. 25jähriger Hämophiler. Nach Aderlaß von 500 ccm ist in der Blutzusammensetzung während der ersten 3 Stunden (in andern entsprechenden Versuchen bis 6 Stunden) keine Veränderung nachzuweisen. Hierauf tritt ein rapider Hämoglobinsturz in Erscheinung, der sich, an Intensität abnehmend, bis zum 3. Tage nach dem Aderlaß erstreckt. Er kann nicht anders erklärt werden als durch eine Blutverdünnung infolge Einstroms von hämoglobinfreier Flüssigkeit (Blutplasmaersatz des Organismus) aus den Geweben in den Kreislauf. Damit wird auch offenbar, daß die Blutdepots, die gewissermaßen außerhalb des zirkulierenden Blutes in Reserve gehalten sein sollen, nicht von erheblicher Größe sein können, da sie sonst, z. B. bei einem Volumen von 500 ccm im vorliegenden Falle, den erlittenen Verlust vollauf ersetzen würden und demnach die Blutzusammensetzung keine Änderung erführe. Tatsächlich tritt aber durch Flüssigkeitseinstrom aus dem extravasalen Gebiete eine intensive Blutverdünnung ein, die der Wiederauffüllung des ausgebluteten Kreislaufsystems und damit der Erhaltung des für das Leben erforderlichen normalen Blutdrucks dient.



Kurve VI: 26. 7. 40. T. S. 25jähriger Hämophiler. Verfolgung der Kurve V über 6 Tage. Nach Aderlaß sinkt der Hämoglobinspiegel, langsam abnehmend, bis zum 3. Tage (bei einigen Versuchen bis zum 4. Tage). Von hier an beginnt er wieder allmählich zu steigen. Das heißt, am 3. Tag nach dem Blutverlust hat der Kreislauf durch Blutplasmaersatz seine normale Füllung wieder erreicht. Bis dahin kann die Erythrozytennachlieferung nur gering sein, da sonst der Tiefpunkt zeitlich früher und bereits nach kleinerem Hämoglobinsturz eingetreten sein müßte. Der Wiederanstieg der Kurve nach erfolgter Herstellung der normalen Kreislaufverhältnisse ist allein der Erythozytenzunahme im Blut zuzuschreiben, die einen recht trägen Verlauf nimmt. 4 Kontrollkurven bei Patienten mit akutem Blutverlust verliefen gleichsinnig.

V. Kristalloide Lösungen als Blutersatz

Für diesen Abschnitt greife ich 6 Kurven heraus, die das Verhalten von *Kochsalz-, Ringer-, Glucose-, Normosal-* und *Tutofusinlösung* veranschaulichen. Das Resultat liegt hier klar vor Augen: Alle genannten Flüssigkeiten werden nach der Infusion *innerhalb 2—4 Stunden vollständig aus dem Kreislauf ausgeschieden,* und zwar im Sinne einer parabolischen Kurve, am Anfang stärker, dann schwächer. Ihr Zweck als Blutersatzmittel kann deshalb nur bei wiederholter Applikation erfüllt werden, da ja, wie oben erwähnt, der Blutplasmaersatz durch den Körper erst nach 3—5 Stunden einzusetzen beginnt.

Bei der *Kurve VII,* die von einem ausgebluteten 6jährigen Knaben stammt, soll als Beispiel für alle folgenden Untersuchungen die *rechnerische Seite des Problems* erläutert werden, die zwar nicht direkt zur Fragestellung gehört, aber doch von einem gewissen Interesse ist:

1. *Berechnung der im Zeitpunkt der Normosal-Infusion im Kreislauf zirkulierenden Blutmenge:*
   Durch Hinzufügen von *500 ccm hämoglobinfreier* Lösung zum zirkulierenden Blut wurde infolge der Verdünnung der Hämoglobingehalt des Blutes von 72 % auf 58 %, das heißt um 14 % Zeiß oder um 19,44 % (72 : 100 = 14 : x) des Anfangsgehaltes *gesenkt.*
   Aus dieser Erniedrigung des Hämoglobinspiegels folgt, daß die Blutmenge vor der Infusion 500 ccm geteilt durch 19,44 mal 100 = 2571,4 oder rund 2570 ccm betragen haben muß.
2. *Nach der Infusion* ist die im Kreislauf zirkulierende Flüssigkeitsmenge um 500 ccm (Normosal!) vermehrt, beträgt also *3070 ccm.*
3. *Nach 1 Stunde* ist der Hämoglobingehalt um 5 % gestiegen. Dies läßt sich nur durch eine *Eindickung der Blutflüssigkeit* erklären, die dadurch zustande kommt, daß das infundierte

Normosal den *Kreislauf wieder verläßt.* Reaktionen des Organismus spielen in diesem Zeitpunkt ja noch keine Rolle, wie die Kurve V zeigte. Die Menge des *ausgeschiedenen* Blutersatzmittels läßt sich einfach berechnen, indem wir uns fragen, wie viel Flüssigkeitszufuhr nötig gewesen wäre, um den Hämoglobingehalt um *1 %/0 Zeiß herabzusetzen* (500 : 14 = 35,7) und den erhaltenen Wert mit der Zahl der in der letzten Stunde zugenommenen Prozente multiplizieren (35,7 mal 5 = 178,5 oder rund 180).

Im Kreislauf würden sich demnach nun noch 2570 ccm *72 %/0iges Blut* plus *320 ccm Normosal* befinden.

4. *Die Linie vom Ein- zum Zweistundenwert* des Hb ist eine *Resultante* aus der weiterhin *ausgeschiedenen Normosallösung* und einer während dieser Zeit vorgenommenen *Bluttransfusion.* Rechnerisch ergibt sich, daß durch die Bluttransfusion der Hämoglobingehalt um 2 Prozente zugenommen hat, womit die Erhöhung um weitere 3 %/0 dem Verlust des Blutes an Normosal zuzuschreiben ist. Dies entspricht aber nach der oben aufgeführten Rechnungsmethode einer Menge von 107 ccm Normosal, sodaß sich jetzt nur mehr rund *210 ccm Normosal im Kreislauf* befinden.
5. Um die *Hämoglobingehaltserhöhung des 63 %/0igen Empfängerblutes durch eine Transfusion 90 %/0igen Mutterblutes* (nach der Zitratverdünnung) zu bestimmen, bedarf es der *Umrechnung in Gramm Hämoglobin.* Dies geschieht am einfachsten mit der Tabelle, die dem Zeiß'schen Instrument beiliegt.

Zur Zeit der Ablesung vor der Bluttransfusion befinden sich nach unserer Rechnung 2890 ccm 63 %/0iges Blut (= 2570 ccm 72 %/0iges Blut + 320 ccm 0 %/0iges Normosal) im Kreislauf, was einer Hämoglobinmenge von *292 Gramm* entspricht. (Selbstverständlich finden wir für den Anfangsgehalt — 2570 ccm 72 %/0iges Blut — denselben Wert).

Die transfundierten 250 ccm 90 %/0igen Blutes entsprechen 36 g Hb, sodaß wir *nach der Transfusion* eine Menge von 3140 ccm Blut mit einem Hämoglobingehalt von *328 Gramm* im Kreislauf haben (durch Addition des alten und des neuen Blutes). Das aber ergibt für 100 ccm Blut 3280 : 314 = 10,45 g Hb. Nach der Zeiß'schen Tabelle liefert dieser Gehalt ein *65 %/0iges Blut,* was gegenüber dem 63 %/0igen vor der Transfusion eine

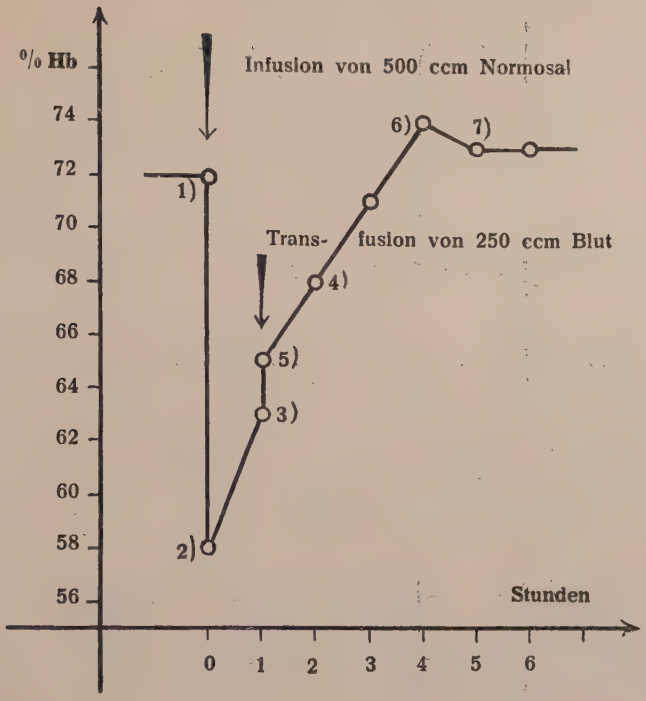
Erhöhung von 2 % ausmacht, die *allein der Transfusion* zuzuschreiben ist.

Wie oben erwähnt, ist die *weitere Erhöhung um 3 %* während dieser Stunde auf einen *Flüssigkeitsverlust* des Blutes zurückzuführen.

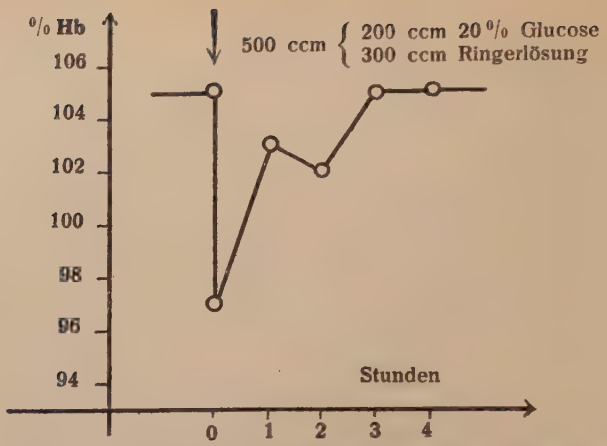
6. *Sowohl in der 3. wie auch in der 4. Stunde* ist der Hämoglobingehalt des Blutes um *3 %* gestiegen, was einer Normosalausscheidung von je etwa 105 ccm gleichkommt. Demnach hat *der Kreislauf am Schluß der 4. Stunde sämtliche 500 ccm* Normosal, die ihm durch Infusion zugeführt wurden, *wieder verloren.* (180 + 110 + 105 + 105).
7. *Nach der 5. Stunde* ist der Hämoglobingehalt um 1 % gesunken, was als innerhalb der Fehlergrenze liegend betrachtet werden darf und deshalb ohne Bedeutung bleibt. Wichtig ist, daß die Kurve nicht weiter ansteigt und damit besagt, daß die Verhältnisse vom Zeitpunkt vor der Normosalinfusion wieder hergestellt sind, *daß der Kreislauf also wieder einen schwachen Füllungszustand aufweist!*

Auch die *Kurven VIII bis XI* zeigen den beschriebenen Verlauf. Bei der letzten ist der für die große Infusionsmenge geringe Hämoglobinabfall so zu erklären, daß bei dem ziemlich *ausgetrockneten* Patienten gleich schon während der langen *Einlaufzeit* eine beträchtliche Flüssigkeitsmenge in die Gewebe abwanderte.

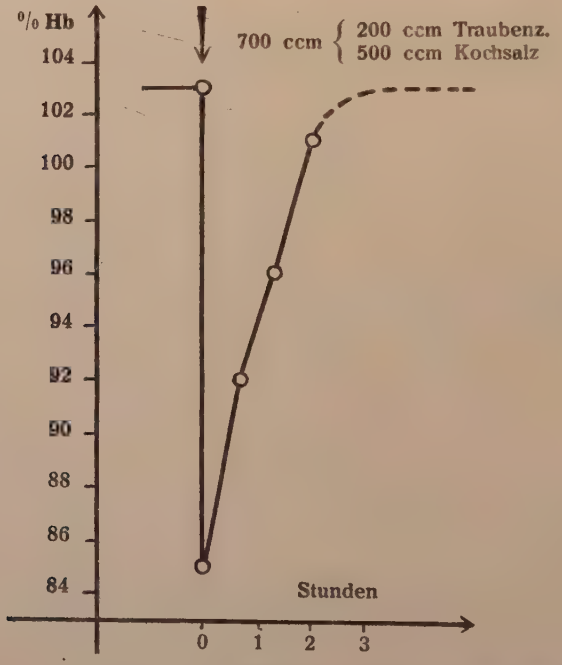
Das Verhalten des Tutofusins ist in *Kurve XXII* zu ersehen, die in sehr instruktiver Weise *gleichzeitig Kristalloid- und Serumwirkung* ins Licht rückt.



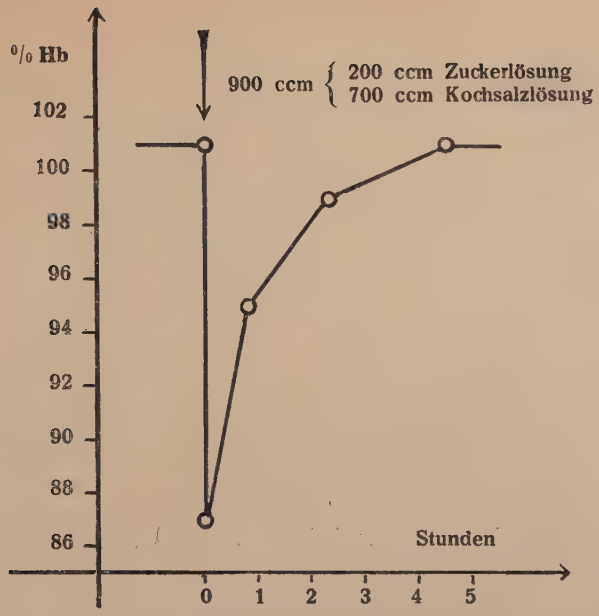
Kurve VII: 19. 3. 40. A. A. 6jähriger Knabe. Verletzung des rechten Sinus sigmoideus mit sehr beträchtlichem Blutverlust. Tiefer Kollaps. Nach starkem Hämoglobinsturz auf eine Normosalinfusion von 500 ccm hin, weist die Hämoglobinkurve einen anfangs stärkeren, dann schwächer werdenden Anstieg auf, um nach der 4. Stunde das ursprüngliche Niveau plus die durch die Bluttransfusion bedingte Erhöhung um 2% erreicht zu haben. Die infundierte Kristalloidlösung ist also nach 4 Stunden vollständig aus dem Kreislauf ausgeschieden.



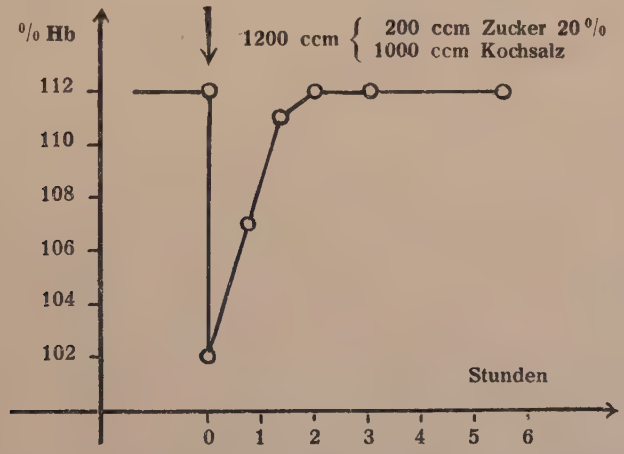
Kurve VIII: 23. 3. 40. G. J. 18jähriger Jüngling. Kein Blutverlust. 1 Woche nach Appendizitisoperation. Die Hämoglobinablesungen erreichen. um eine Mittellage pendelnd, nach 3 Stunden den Wert des ursprünglichen Spiegels, was der vollständigen Ausscheidung der infundierten Kristalloidlösung aus dem Blutkreislauf gleichkommt.



Kurve IX: 16. 4. 40. L. V. 64jähriger Mann. Heute Gastroenterostomie. Schon nach 2 Stunden haben 90% der infundierten Kristalloidlösung den Kreislauf wieder verlassen.



Kurve X: 17. 4. 40. O. G. 56jähriger Mann. Ileusoperation. Nach knapp 2 Stunden haben 85% der infundierten Kristalloidlösung (900 ccm) die Blutbahn verlassen. Dies entspricht einer Menge von über 750 ccm, die dem Patienten bereits reinjiziert werden müßte, um ihn vor dem Kreislaufkollaps zu retten.



Kurve XI: 11. 4. 40. J. B. 55jähriger Mann. Vor 2 Tagen Ulcus pylori perf. operiert. Relative Austrocknung. Nach 2 Stunden ist die gesamte Menge infundierter Kristalloidlösung (1200 ccm) durch Abwanderung in die Gewebe und Ausscheidung in der Niere aus dem Blutgefäßsystem verschwunden.

VI. Selbsthergestelltes gelöstes Trockenserum als Blutersatz

Wie schon in der Einleitung angedeutet, hat *Lenggenhager* durch Trocknung von mit durchschnittlich 10 % Glucose versetztem *Menschen-* oder *Rinderserum* eine kochresistente, jedoch die chemischen Eiweißproben liefernde Substanz gewonnen, die in Brunnenwasser gelöst und dann durch 10minütiges Kochen sterilisiert das injektionsbereite Blutersatzmittel liefert. Dieses wurde, nachdem Tierversuche die gute Verträglichkeit bewiesen hatten, anfangs in ganz kleinen Mengen gegeben, und erst nachdem sich seine vollständige *Unschädlichkeit* auch beim Menschen herausgestellt hatte, infundierte man größere Mengen, über deren *Verweildauer im Kreislauf* ich einige Kurven folgen lassen werde. *Lösungsverhältnis* und *Glucoseprozentsatz* sind jeweils in Klammer hinter der Injektionsmenge angegeben. So bedeutet zum Beispiel ($^1/_2 + 4{,}8$), daß 1 Gewichtsteil *Trockensubstanz* in 2 Gewichtsteilen *Wasser* aufgelöst wurde und daß die fertige Einlaufsflüssigkeit einen Gehalt von *4,8 % Glucose* aufweist.

Das Resultat dieser Versuche, die in den *Kurven XII bis XXI* niedergelegt sind, ist sehr charakteristisch und eindeutig ausgefallen: Unmittelbar nach der Infusion stürzt der Hämoglobingehalt rapid hinunter und verharrt dann 8—10 Stunden auf dem neuen Niveau, um hierauf in 1—2 Tagen zur Norm zurückzukehren. Das heißt, das *Serum verweilt 8—10 Stunden vollständig im Kreislauf* und wird nachher *allmählich in 12—36 Stunden ausgeschieden;* es überbrückt uns also gerade die gefährliche Zeitspanne der schlechten Kreislauffüllung.

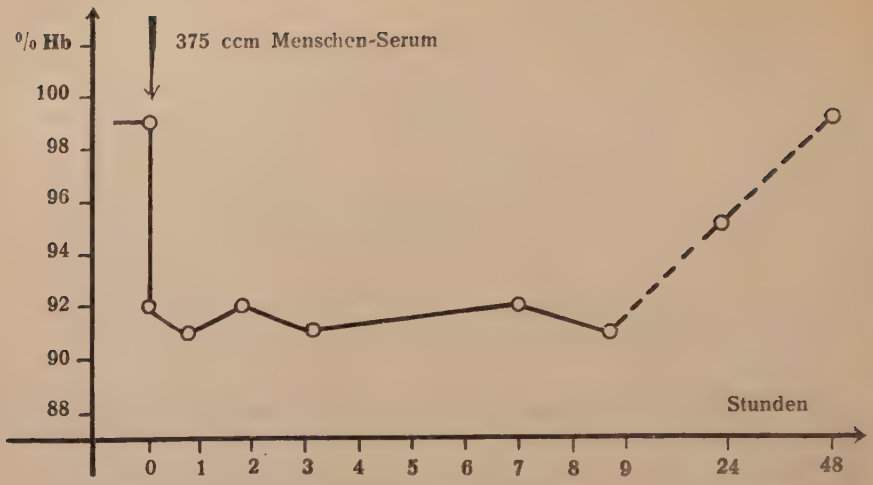
Das Serum wird von den Patienten subjektiv und objektiv *ohne Nachteil ertragen.* Auch im Urin zeigen sich keine Veränderungen.

Der sehr *verschiedene Glucosegehalt* übt auf die Ausscheidungsweise, wie anzunehmen war, keinen Einfluß aus. Es ist

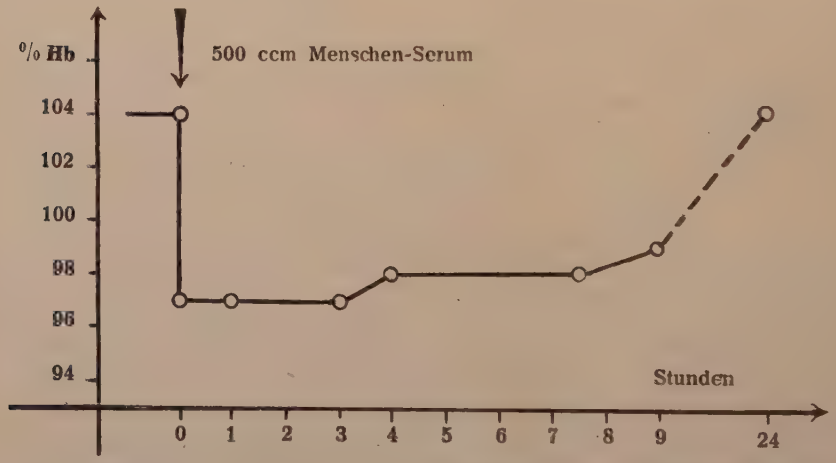
offenbar das *Serumeiweiß* selbst, welches vom Organismus als *physiologisch empfunden wird* und deshalb über längere Zeit ungestört in der Blutbahn zirkulieren kann.

Besondere Beachtung verdient noch die *Kurve XXII* (Selbstversuch), die wohl die aufschlußreichste ist, da sie den Gegensatz von Kristalloidlösung (Tutofusin) und gelöstem Trockenserum im selben Versuch, an der gleichen Person und zu gleicher Zeit zur Darstellung bringt. Um möglichst wahrheitsgetreue Verhältnisse herzustellen, wurde zuerst ein *Aderlaß* vorgenommen, der dann sofort durch die entsprechende Menge *Tutofusin* ersetzt wurde. Nachdem dieses aber analog den frühern Befunden schon nach 2 Stunden fast restlos ausgeschieden war, ersetzte man den Blutverlust durch *Serum* und konnte nun feststellen, daß letzteres in seiner Gesamtheit dem Kreislauf während neun Stunden erhalten blieb.

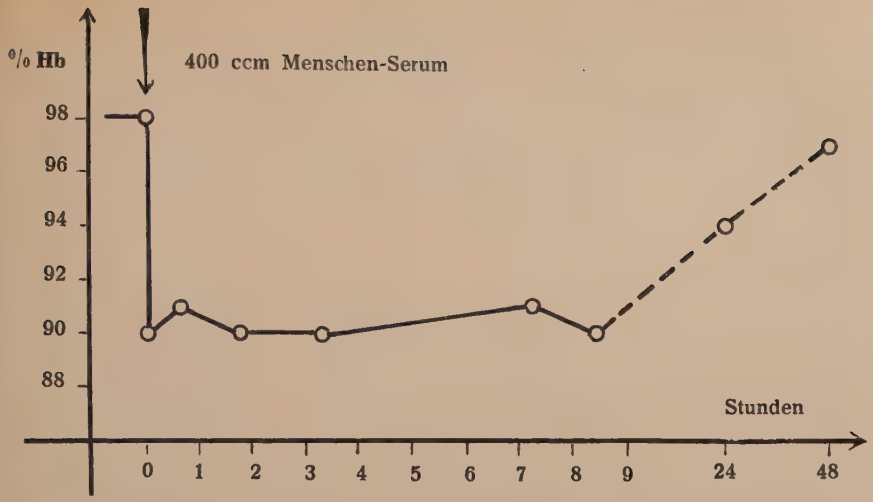
Die aus *Menschen-* oder *Rinderblut* gewonnenen *Trockensera* besitzen die *gleichen Eigenschaften. Blutgruppenfaktoren und Antigene* werden durch das Trocknungsverfahren abgeschwächt, durch nachträgliches Kochen *zerstört. Reinjektionen* sind deshalb ohne weiteres möglich.



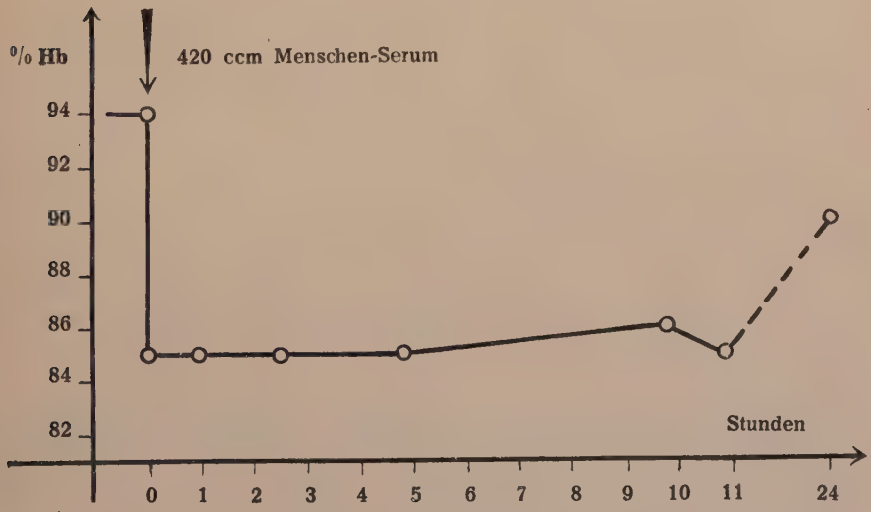
Kurve XII: 19. 4. 40. B. C. 61jährige Frau. Kein Blutverlust. Wie bei Kristalloidlösungen tritt nach Infusion von Menschen-Trockenserum ($^1/_2$ + 4,8) ein Hämoglobinsturz auf. Anstatt daß die Kurve aber sogleich wieder ansteigt, bleibt sie hier nahezu 9 Stunden auf dem unmittelbar nach der Injektion hergestellten Niveau und erreicht dann den Ausgangsspiegel in allmählichem Anstiege erst nach 2 Tagen. Das bedeutet, daß das Serum 9 Stunden vollständig im Kreislauf verweilt und von da an in 2 Tagen langsam ausgeschieden wird, somit die ganze Zeitdauer der akuten Kreislaufschwäche nach großem Blutverlust überbrückt.



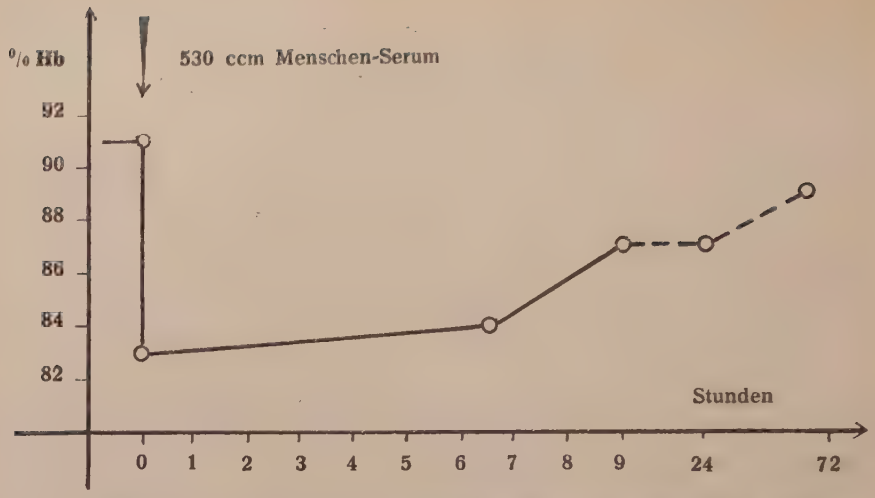
Kurve XIII: 17. 4. 40. A. v. G. 25jähriger Mann. Weichteiltuberkulose. Verweildauer des Menschen-Trockenserums ($^1/_2$ + 5,3) im Kreislauf: 7,5 Stunden sozusagen vollständig, darauf Ausscheidung in 15 Stunden.



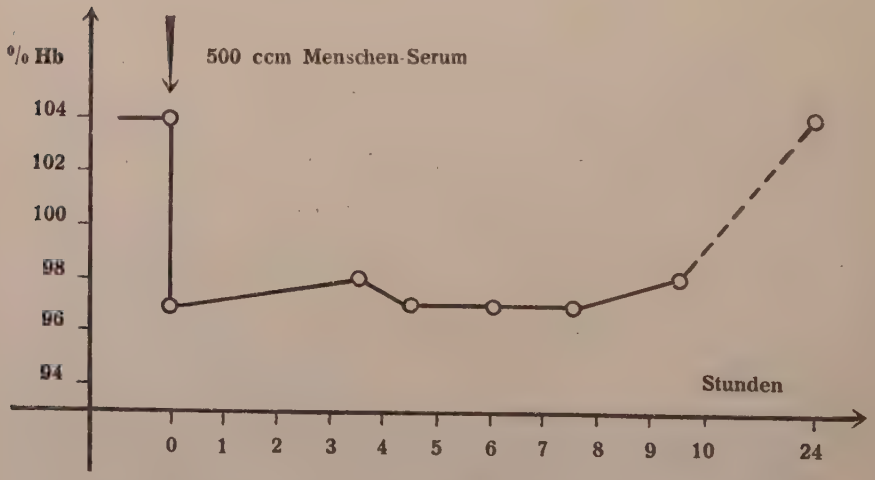
Kurve XIV: 19. 4. 40. G. C. 67jähriger Mann. Kein Blutverlust. Oesophagus-Carcinom. 400 ccm infundiertes gelöstes Menschen-Trockenserum ($^1/_2 + 11{,}4$) verweilt 8,5 Stunden vollständig im Kreislauf und wird hierauf im Verlaufe zweier Tage ausgeschieden.



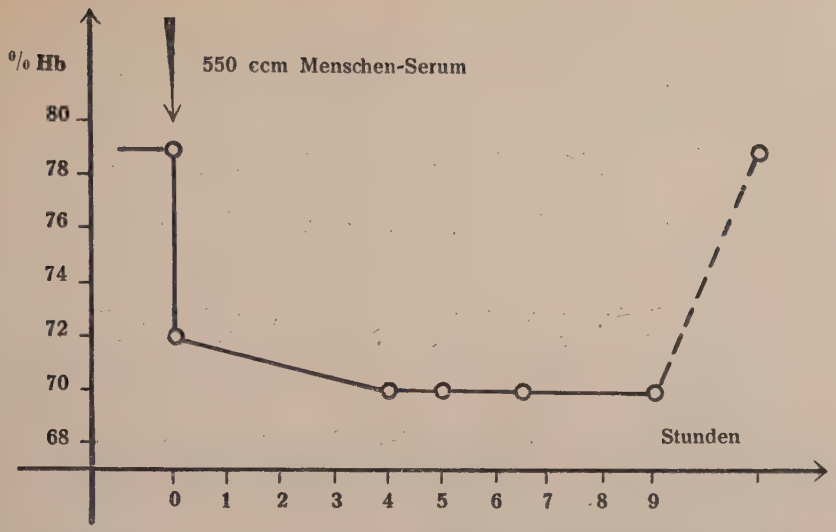
Kurve XV: 20. 4. 40. A. G. 15jähriges Mädchen. Kein Blutverlust. Empyem. Eine Infusion von 420 ccm Menschen-Trockenserum ($^1/_2 + 4{,}8$) bleibt hier dem Kreislauf 11 Stunden lang in seiner Gesamtheit erhalten.



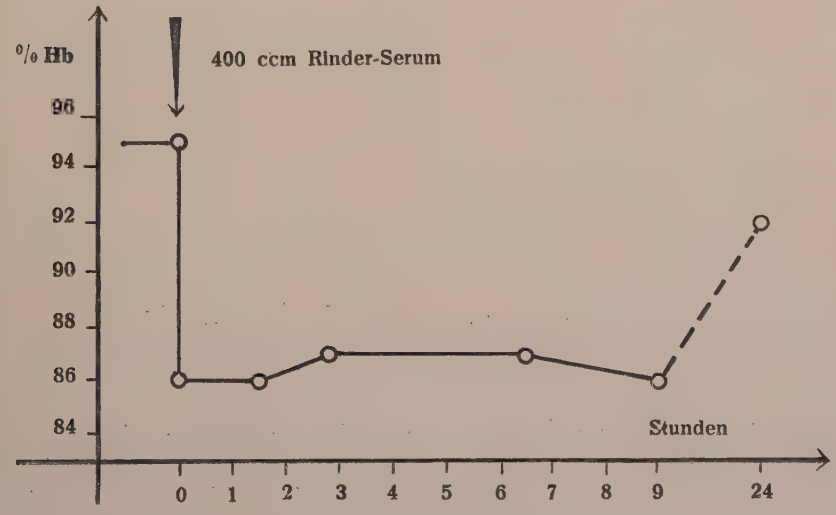
Kurve XVI: 12. 4. 40. E. S. 71jährige Frau. Kein Blutverlust. Schädelosteomyelitis. Nach fast vollständigem Verweilen während 6,5 Stunden, verläßt das infundierte Menschen-Trockenserum ($^5/_8 + 4{,}8$) von diesem Zeitpunkt an allmählich den Kreislauf.



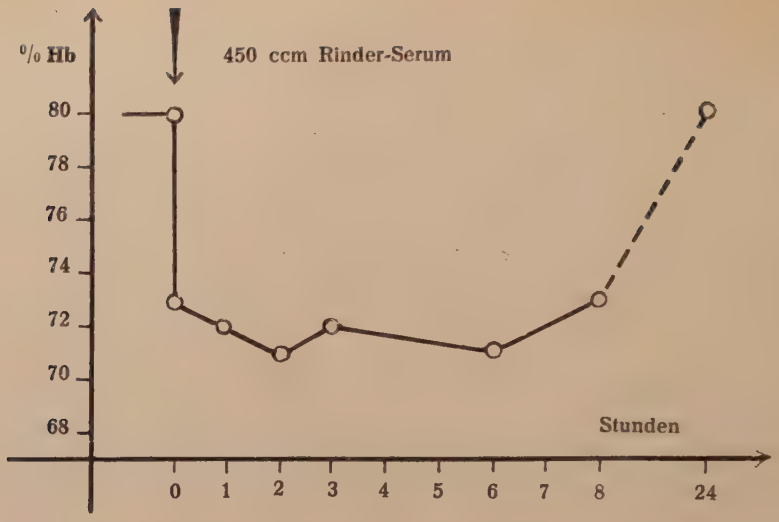
Kurve XVII: 11. 4. 40. A. v. G. 25jähriger Mann. Kein Blutverlust. Weichteil-Tb. Kalte Abszesse an r. Oberschenkel und Gesäß. 500 ccm infundiertes Menschen-Trockenserum ($^1/_2 + 6{,}2$) wird 9,5 Stunden im Blutgefäßsystem zurückgehalten, dann in 15 Stunden ausgeschieden.



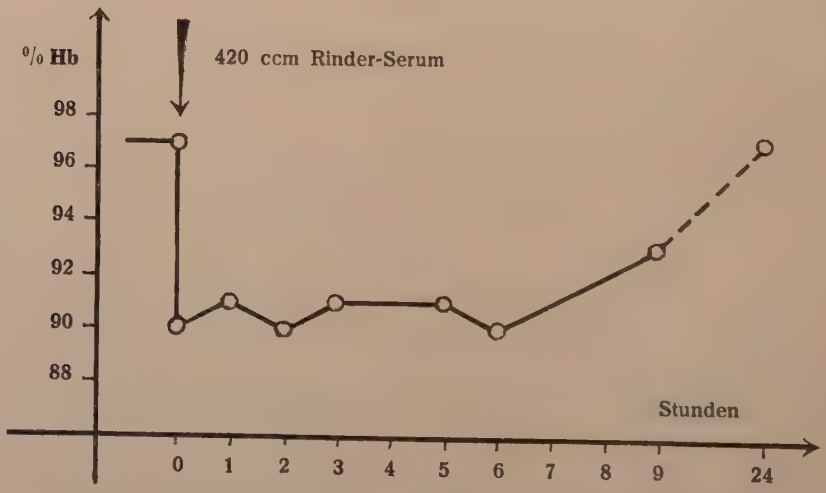
Kurve XVIII: 12. 4. 40. M. O. 25jähriges Mädchen. Kein Blutverlust. Anus praeter nach Sigma volvulus gangraenosus. Infundiertes Menschen-Trokkenserum ($^5/_8 + 4{,}8$) verläßt die Blutbahn erst dann allmählich, nachdem es 9 Stunden vollständig darin zirkulierte.



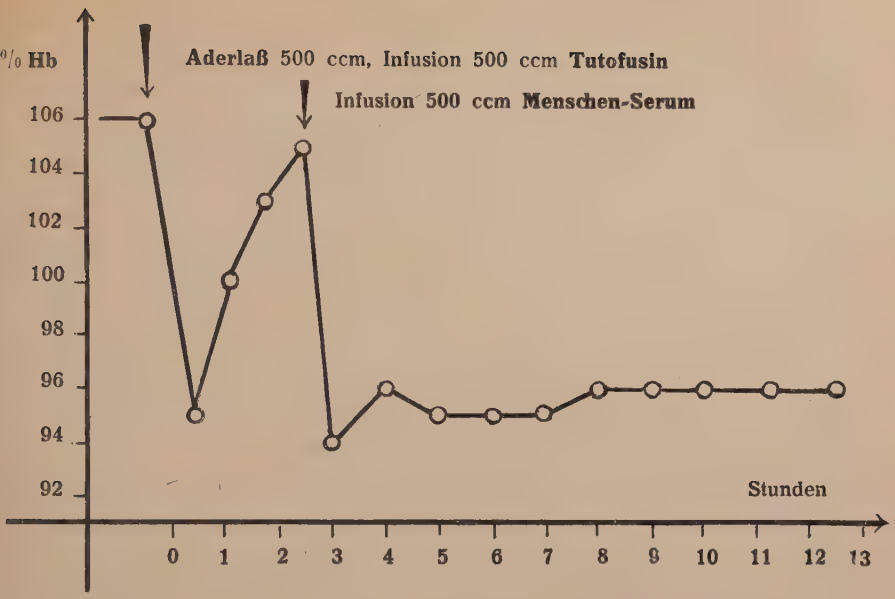
Kurve XIX: 8. 4. 40. C. N. 69jähriger Mann. Kein Blutverlust. Oesophagus-Carcinom. Infundiertes Rinder-Trockenserum verhält sich gleich wie Menschen-Trockenserum: Hämoglobinsturz — Verweilen auf dem niedrigen Spiegel während 9 Stunden — allmählicher Anstieg der Blutkonzentration.



Kurve XX: 27. 3. 40. L. R. 57jährige Frau. Kein Blutverlust. Karzinom. 8 Stunden nach der Infusion von gelöstem Rinder-Trockenserum befindet sich noch die ganze Menge im Kreislauf. Dann Ausscheidung in 16 Stunden.



Kurve XXI: 30. 3. 40. A. T. 63jähriger Mann. Kein Blutverlust. Nach 6stündiger vollständiger Verweildauer setzt die langsame Ausscheidung des Rinder-Trockenserums aus dem Kreislauf ein.



Kurve XXII: 16. 4. 40. Selbstversuch. Ein Aderlaß von 500 ccm wird sogleich durch dieselbe Menge Tutofusin ersetzt. Es tritt ein Hämoglobinsturz ein, der durch die für die Kristalloidlösungen charakteristische, in parabolischem Sinne erfolgende Ausscheidung des Tutofusins aus dem Kreislauf wieder ausgeglichen wird. Nach 2 Stunden sind über 90% des infundierten Ersatzmittels aus der Blutbahn verschwunden. Nun wird eine Injektion von derselben Menge (Menschen-Serum $^1/_2$ ⊥ 3.9. 500 ccm) vorgenommen. Wieder Hämoglobinsturz, aber jetzt bleibt, nach Ausscheidung des restlichen Tutofusins, der niedrige Hämoglobinspiegel über 9,5 Stunden unverändert bestehen, was besagt, daß das nachträglich infundierte Menschen-Trockenserum während dieser Zeit vollständig im Kreislauf verweilt.

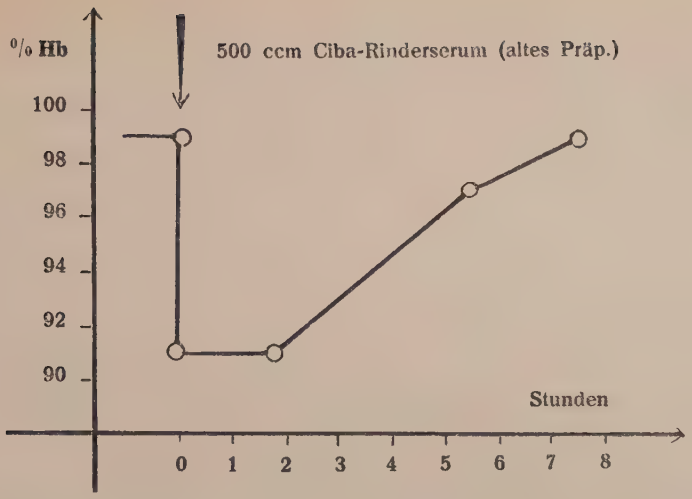
VII. „Ciba"-Rinder-Trockenserum als Blutersatz

Nachdem die Versuche mit im Laboratorium hergestelltem Trockenserum in der beschriebenen Weise gediehen waren, übergab Lenggenhager sein Verfahren der *„Ciba"* zur Herstellung von *Rinder-Trockenserum.*

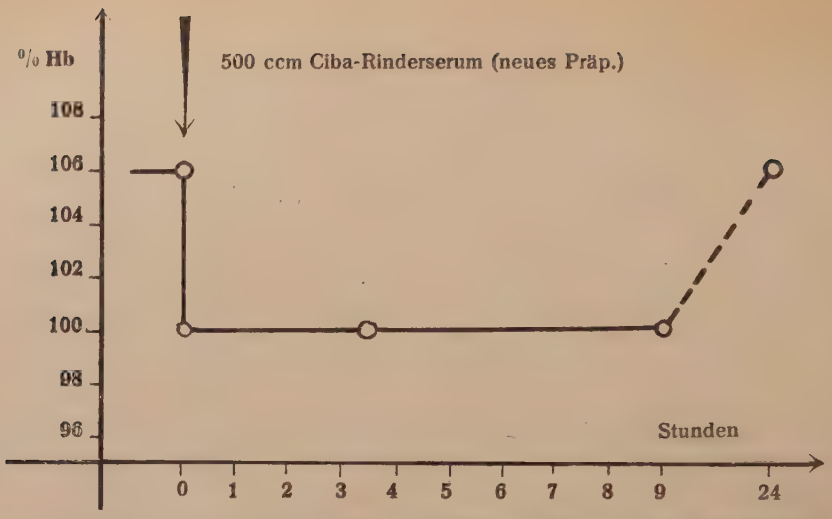
Aus der ersten Sendung stammt die *Kurve XXIII*, die jedoch *nicht befriedigt,* da sie nur etwa ein Mittelstadium zwischen Kristalloidlösungen und den bisherigen Serumerfolgen darstellt. Bei näherer Untersuchung hat sich ergeben, daß eine *zu große Menge Glucose* dem Nativserum zugesetzt wurde und demgemäß dann bei der Lösung der Trockensubstanz die Eiweißkörper, die allein maßgebend für die Verweildauer sind, eine zu starke Verdünnung erfuhren. Sterilisierte man aber die Substanz in entsprechend stärkerer Konzentration, dann trat infolge des großen Zuckergehalts eine *Karamelisierung* ein, welche bei Patienten schon in Mengen von 20 ccm intravenös Unerträglichkeitssymptome auslöst (Urticaria, Kopfschmerz und Kreuzschmerz, Dyspnoe, Hitzegefühl, jedoch ohne nachträgliche Störungen).

Hierauf lieferte die Firma „Ciba" ein *neues Trockenserum* (10,5 g trockene Glucose auf 100 ccm Serum; 50 g Nativserum = 10 g Trockenserum; 1 Teil Trockensubstanz in 10 Teilen Brunnenwasser gelöst, ergibt als Infusionsflüssigkeit ein halbverdünntes Normalserum mit 5 % Zuckergehalt), dessen Resultate nun in den *Kurven XXIV und XXV* vorliegen. Es stellt sich dabei heraus, daß dieses neue Blutersatzmittel mit dem im Laboratorium hergestellten *übereinstimmt* und deshalb zum allgemeinen Gebrauch empfohlen werden kann. Es teilt mit dem andern die Eigenschaften der *guten Verträglichkeit*, der *Anaphylaxielosigkeit* *, wie sich anläßlich großer *Reinfusionen* innerhalb von 3 Wochen bei 4 Patienten erwies, der *Kochbarkeit* und auch der *langen Verweildauer im Kreislauf* (8—10 Stunden vollständig und darauf langsame Ausscheidung während 12—36 Stunden).

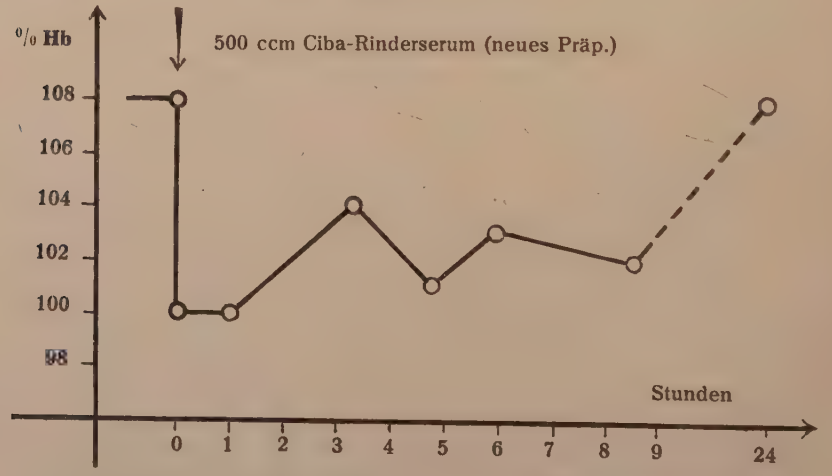
* In einigen Fällen wurde nach 5monatiger Zwischenzeit bei Reinjektionen eine *Spätanaphylaxie* beobachtet.



Kurve XXIII: 30. 7. 40. A. Z. 62jähriger Mann. Kein Blutverlust. Rachenkrebs. Die durch eine Ciba-Rinder-Trockenserum-Infusion erfolgte Hämoglobinsenkung bleibt rund 2 Stunden bestehen. Solange bleibt also das injizierte Serum vollständig im Kreislauf. Dann aber beginnt schon die Ausscheidung, die nach der 7. Stunde beendet ist. Demnach liegt das Präparat, da es infolge der großen Glucosebeimengung eine relativ geringe Eiweiß-Konzentration aufweist, in seiner Blutersatzwirkung zwischen den Kristalloidlösungen und dem selbsthergestellten Menschen- oder Rinder-Trockenserum.



Kurve XXIV: 12. 9. 40. W. S. 34jähriger Mann. Kein Blutverlust. Das neue Ciba-Rinder-Trockenserum, das weniger Glucose als das alte Präparat, dafür eine umso höhere Konzentration der kolloidalen Eiweißbestandteile besitzt, verhält sich in Bezug auf seine Verweildauer im Kreislauf gleich wie das selbsthergestellte Menschen- oder Rinder-Trockenserum. Erst nach 9 Stunden vollständigen Verharrens in der Blutbahn wandert es allmählich innerhalb 15 Stunden in die extravasalen Gebiete ab.



Kurve XXV: 12. 9. 40. Selbstversuch. Kein Blutverlust. 500 ccm infundiertes Ciba-Rinder-Trockenserum verweilt unter temporären Schwankungen während 8,5 Stunden annähernd vollständig im Kreislauf und wird nachher in 15 Stunden ausgeschieden. Keine subjektiven Erscheinungen irgendwelcher Art. Kein Eiweiß im Urin.

VIII. Atypischer Versuchsverlauf

a) Kaninchenversuche:

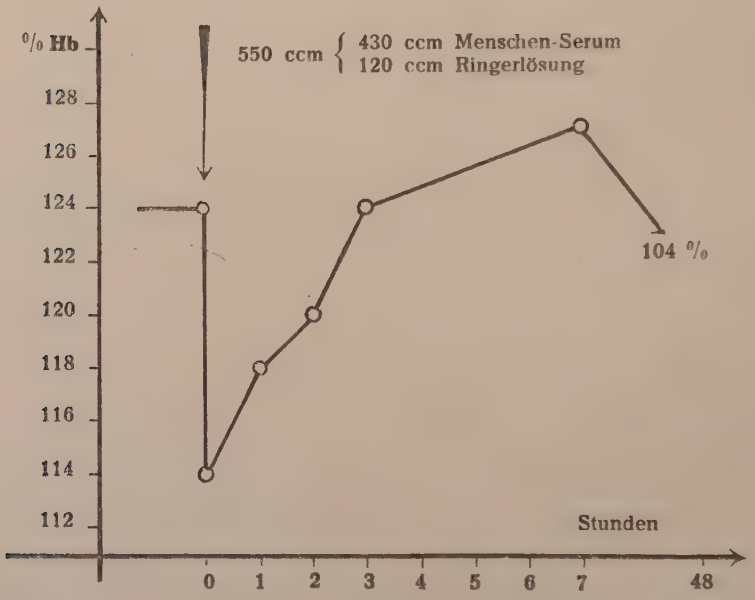
Versuche an Kaninchen haben mir gezeigt, daß diese in der Reaktion auf Flüssigkeitszufuhr zwischen *Ringerlösung* und *Rinderserum* keinen Unterschied machen, sondern sich im Gegenteil beide ähnlich verhalten wie bei *Blutentnahme ohne Flüssigkeitsersatz.* Nach der den Blutverlust ersetzenden Injektion senkt sich, anstatt in typischer Weise anzusteigen, der Hämoglobingehalt langsam bis zu einem Minimum am 2. Tage, um von hier an wieder allmählich zuzunehmen. Kaninchen scheinen demnach zur Untersuchung der Verweildauer verschiedener Blutersatzmittel *nicht geeignet* zu sein, weshalb von weitern Tierversuchen abgesehen wurde.

b) Exsikkation:

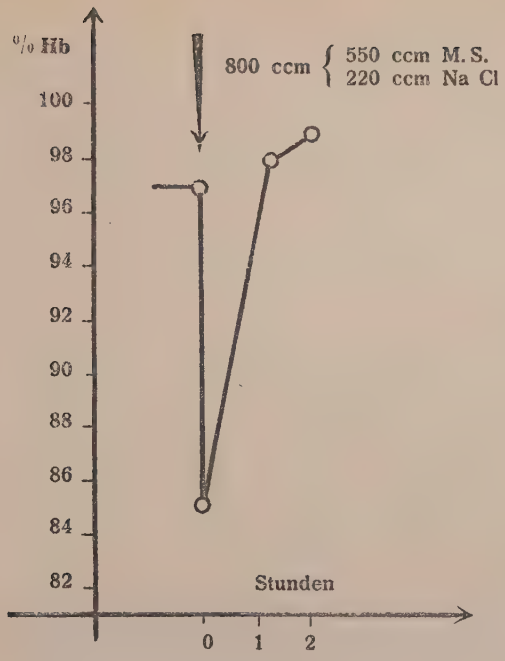
Bei *extremer Austrocknung und Inanition* des Organismus vermag eine Seruminjektion den Hämoglobinspiegel nicht langdauernd zu senken, da die zugeführte Flüssigkeit sofort von dem dürstenden Gewebe beansprucht wird und wohl auch Zucker wie Eiweißsubstanzen zum sofortigen Abbau herangezogen werden. In *2—4 Stunden* wird hier also *auch Serum* aus dem Kreislauf ausgeschieden. Dies veranschaulicht *Kurve XXVI,* wo es sich um einen Patienten mit Perforationsperitonitis handelt, dessen Hämoglobingehalt infolge der *Bluteindickung* schon auf 124 % angestiegen ist, während er sonst 105 % betrug (Kurve VIII). Die fortschreitende Austrocknung zeigt das weitere Ansteigen auf 128 %. Nach 2 Tagen, als die Wasser- und Nahrungsaufnahme wieder möglich geworden war, hat sich das Niveau auf den ursprünglichen Stand gesenkt.

c) Andere Atypien:

Auffallenderweise entfallen von den *5 unmotiviert atypischen* Versuchsausfällen vier auf Malignome und einer auf eine Ablatio cruris nach Erfrierung, wo die Infusion 2 Stunden nach der Lumbalanästhesie erfolgte. Die Abweichung von den gefundenen Gesetzmäßigkeiten besteht darin, daß bei 3 Versuchen das Serum rasch ausgeschieden wurde, bei einem nach der Infusion eine nur allmähliche Hämoglobinsenkung mit plötzlichem Wiederanstieg erfolgte und schließlich beim letzten durch eine kristalloide Lösung eine dauernde Hämoglobinsenkung eintrat.



Kurve XXVI: 27. 3. 40. G. J. 18jähriger Jüngling. Kein Blutverlust. 11 Tage nach Operation einer Appendicitis acuta perforata. Infolge Adhäsionsileus Anlegung einer Darmfistel links. Patient befindet sich im Zustand extremer Austrocknung. Intravenöse Injektionen zum Zwecke der Flüssigkeitszufuhr und Ernährung. Unter diesen Umständen wird auch infundiertes Menschen-Trockenserum in 3 Stunden gänzlich aus dem Kreislauf ausgeschieden, da sowohl Flüssigkeit wie auch Zucker und Eiweißsubstanzen von dem an Wasser und Nahrungstoffen verarmten Gewebe beansprucht werden. Der weitere Hämoglobinanstieg auf 128 % gibt einen Begriff von dem hohen Grade der Exsikkation.



Kurve XXVII: 29. 3. 40. G. R. 31jährige Frau. Kein Blutverlust. Rükkenmarkstumor. Extreme Austrocknung durch Erbrechen aller Nahrung und Flüssigkeit. In diesem Zustande kann auch infundiertes Menschen-Trockenserum keine lange Verweildauer im Kreislaufe aufweisen, da es schon aus physikalischen Gründen (Erhöhung des osmotischen Drucks der Gewebe durch Wasserverlust) sofort ins extravasale Gebiet abwandern muß.

IX. Zusammenfassung der Versuchsresultate

A. Nebenbefunde

1. *Methodik:* Da die Schwankungen des Hämoglobinspiegels im Kurzversuch ein direktes Maß der Ausscheidung infundierter Lösungen darstellen, liefert die Auswertung der *Hämoglobinbestimmungen nach Zeiß,* die die Herabsetzung der Fehlergrenze auf 1 % ermöglichen, zuverlässige Resultate für die Prüfung der *Verweildauer verschiedener Blutersatzmittel im Kreislauf.*

2. *Ersatz und Überschuß:* Ob ein Blutersatzmittel nach Blutverlust zur Auffüllung des Kreislaufes angewandt oder aber zum normal gefüllten Kreislauf als Überschuß hinzugegeben wird, was hier in der Großzahl der Fälle geschah, scheint für den *Ausscheidungsmodus* (Hämoglobinkurve) aus dem Blutgefäßsystem keine Rolle zu spielen.

3. *Bluttageskurve und Wasserstoß:* Der Hämoglobingehalt ändert sich praktisch nicht im Verlaufe eines Tages. Durch intensive Flüssigkeitsaufnahme (Wasserstoß) sinkt der Hämoglobinspiegel vorübergehend ein wenig (2 % nach 1 Liter Tee).

4. *Aderlaß:* Nach einem Aderlaß bleibt der Hämoglobingehalt des Blutes während 3—5 Stunden unverändert. Erst dann setzt der *Einstrom der durch den Organismus gebildeten Blutersatzflüssigkeit* in den Kreislauf ein, um am 3. Tag nach dem Blutverlust das Maximum erreicht zu haben. Von hier an zeigt die wieder allmählich ansteigende Hämoglobinkurve den zunehmenden *Erythrozytenersatz* an. Die größte Lebensgefahr besteht also etwa in den ersten 8 Stunden nach großem Blutverlust.

5. *Exsikkation und Inanition:* Bei hochgradiger Austrocknung und Hungerzustand des Patienten verschwindet auch das Serum innerhalb 2—4 Stunden aus der Blutbahn, da jegliche zugeführte Flüssigkeit mit Gewalt in die ausgetrockneten Gewebe gerissen und wahrscheinlich das Eiweiß verbraucht wird.

B. Hauptbefunde

1. *Kristalloide Lösungen:* Kochsalz-, Ringer-, isotonische und hypertonische Traubenzuckerlösung, Tutofusin und Normosal weisen alle dieselbe *kurze Verweildauer von 2—4 Stunden* auf. Meist werden sie in $2\,^1/_2$ Stunden total aus dem Kreislauf ausgeschieden.

2. *Lenggenhagers gelöstes Trockenserum* aus Menschen- oder Rinderblut und das nach seinen Angaben von der Firma „Ciba" hergestellte Rinder-Trockenserum bleiben nach intravenöser Zufuhr *8—10 Stunden vollständig im Kreislauf* und werden dann in 12—36 Stunden langsam ausgeschieden. Sie sind also im Gegensatz zu den Kristalloiden imstande, die ganze Phase der größten Lebensgefahr nach akutem Blutverlust zu überbrücken.